

Universitäts-Frauenklinik Basel (Direktor: Professor Dr. *Theo Koller*)

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. *André Hauser*

Die Wirkung von Blutdrucksenkern auf die Nierenfunktion bei hypertonischen Schwangerschaftstoxikosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

René BAUMGARTNER

von Trub (Kt. Bern)



19

58

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. *Th. Koller*.

Tag der Promotion: 14. Juni 1956.

Bei den hypertonischen Schwangerschafttoxikosen können nach wie vor nur deren Symptome erfaßt werden. Als eines der wichtigsten dieser Symptome steht die Hypertonie im Vordergrund. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die neueren blutdrucksenkenden Medikamente bald auch bei den hypertonischen Schwangerschaftstoxikosen Anwendung fanden. Bei allem Effekt auf den Blutdruck ist es aber von größter Bedeutung, wie sich diese Mittel auf die Nierenfunktion auswirken, die bei den hypertonischen Schwangerschaftstoxikosen ohnehin meist herabgesetzt ist (*Dill* und Mitarbeiter).

Die vorliegenden Untersuchungen schließen sich an eine Arbeit von *Hauser* [12] an. Sie befassen sich mit der Wirkung folgender Blutdrucksenker auf die Nierenfunktion:

1. Pendiomid (Ganglienblocker)
2. Nepresol (Hydrophthalazinderivat)
3. Serpasil (Rauwolfiapräparat)
4. Puroverin (Veratrum album-Präparat)

Andere Effekte dieser Medikamente, wie z. B. Wirkung auf Blutdruck, Uterus, Placenta, Foetus; Nebenerscheinungen, stehen hier nur soweit zur Diskussion, als sie im Zusammenhang mit der Nierenfunktion von Bedeutung sind.

Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft und bei unbehandelten hypertonischen Schwangerschaftstoxikosen.

In der normalen Schwangerschaft sind Glomerulusfiltration und Nierenplasmadurchblutung unverändert bis erhöht, bei Schwangerschaftstoxikosen dagegen an der unteren Grenze der Norm bis deutlich erniedrigt (*Chesley* und Mitarbeiter, *Dill* und Mitarbeiter, *Lanz* und Mitarbeiter, *Welsh* und Mitarbeiter).

Bei den bisherigen Untersuchungen der Blutdrucksenker auf die «Nierenfunktion» wurden als Maß dieses komplexen Begriffes in der Hauptsache die folgenden Methoden angewendet:

1. Clearance:
 - a) Glomerulusfiltration (Inulin-, Mannitolclearance)
 - b) Nierenplasmadurchblutung (PAH-Clearance)

2. Diurese

3. Flüssigkeitsbilanz (ausgeschiedene minus aufgenommene Flüssigkeit innert 24 Stunden).

4. Proteinurie

5. Elektrolytausscheidung (Natrium- und Kaliumionen)

6. Verdünnungs- und Konzentrationsversuch

1. Wirkung von Pendiomid auf die Nierenfunktion

Bei normalen Schwangeren bewirkt Pendiomid (bis 200 mg pro die i. m.) keine Veränderung der Diurese (*Valenti*). Dagegen nimmt bei Toxikosen die Diurese im Mittel um 400 ccm pro die zu (*Valenti*, *Cossuta*, *Mayer* und Mitarbeiter).

Die Clearance wird unter Pendiomid deutlich verschlechtert, auch bei langsamer Blutdrucksenkung. Es wird deshalb vom Gebrauch dieses Medikamentes abgeraten, zumal andere Mittel mit besserem Effekt zur Verfügung stehen (*Lanz* und Mitarbeiter). Andere Autoren konnten weder eine Beeinflussung der Clearance noch des Blutdruckes durch Pendiomid feststellen (*Dibbelt* und Mitarbeiter, *Friedberg* und Mitarbeiter).

2. Wirkung von Nepresol (und Apresolin) auf die Nierenfunktion

Im Tierversuch rufen die Hydrophthalazine eine starke, lange andauernde Durchblutungssteigerung visceraler Gefäßgebiete hervor (*Bein* und Mitarbeiter).

Am Menschen kann durch Apresolin eine Steigerung der Nierendurchblutung bis um 68 % erreicht werden (*Reubi*).

Bei arteriellem Hochdruck beträgt die Zunahme 3–109 % (Durchschnitt: 38,4 %), während das Filtrat um 2–42 % (Durchschnitt: 21 %) größer wird. Die Zunahme der Nierendurchblutung ist direkt proportional zur Blutdrucksenkung. Dauernde Verabreichung (150–200 mg pro die) führt nicht zu konstanten, dauerhaften oder bedeutenden Veränderungen der Nierenclearance (*Lattanzani* und Mitarbeiter). Allerdings liegen den genannten Feststellungen nur wenige Fälle zu Grunde.

Bei Schwangerschaftstoxikosen verursachen die Hydrophthalazinderivate eine Steigerung der Diurese (*Mackinnon*, *Grelle*) durch Abnahme der tubulären Rückresorption (*Friedberg*). Nach *Lanz* und Mitarbeiter ist die Nierenclearance (Inulin und PAH) vermindert bei rascher, erhöht bei langsamer Blutdrucksenkung.

3. Wirkung von Serpasil auf die Nierenfunktion

Serpasil verursacht im *Tierversuch* (Hunde) keine besonderen Veränderungen der Inulin- und PAH-Clearance wie auch der Wasser- und Elektrolytausscheidung (Natrium und Kalium) (*Moyer, Moyer und Mitarbeiter*).

Bei der *essentiellen Hypertonie* waren nach Serpasil der Plasmastrom der Niere und das Glomerulumfiltrat unverändert oder mäßig erniedrigt (*Moyer, Moyer und Mitarbeiter, Hübner und Mitarbeiter, Reubi*). Urinbefund, Verdünnungs- und Konzentrationsversuch blieben unverändert (*Hübner und Mitarbeiter*). Auch die Diurese ist keinen bedeutsamen Schwankungen unterworfen (*Reubi*).

Bei den *Schwangerschaftstoxikosen* erfolgt bei langsamer Blutdrucksenkung zuerst eine Verbesserung, dann eine Verschlechterung der Clearance mit nachfolgender langsamer Erholung (*Lanz und Mitarbeiter*).

4. Wirkung von Puroverin auf die Nierenfunktion

Bei *essentieller Hypertonie* nimmt die Nierendurchblutung bei rascher Blutdrucksenkung ab. Bei langsamer Drucksenkung kann diese Verminderung ausbleiben. Nach 1–1 ½ Stunden ist jeweils die Nierendurchblutung normalisiert und kann sich sogar verbessern, auch bei niedrig bleibendem Blutdruck (*Meilman, Currens und Mitarbeiter, Hoobler, Hueber*). Orale Medikation von Protoveratrin bewirkt keine Veränderung, gelegentlich gar eine Steigerung der Nierendurchblutung (*Hoobler*). Eine Wasser- oder Salzretention kann auch bei lange dauernder Verabreichung nicht festgestellt werden (*Assali*).

Bei *Schwangerschaftstoxikosen* bleibt die *Diurese* unverändert oder leicht erhöht (*Meilman*). Die *Clearancewerte* sinken ab bei rascher Blutdrucksenkung, steigen hingegen bei langsamer Drucksenkung deutlich an (*Lanz und Mitarbeiter*). Die 24-stündige Urinmenge bleibt unverändert, auch bei verbesserter Nierendurchblutung (*Lanz und Mitarbeiter*). Ödeme und Albuminurie verschwinden (*Laudanska*).

Eigene Untersuchungen

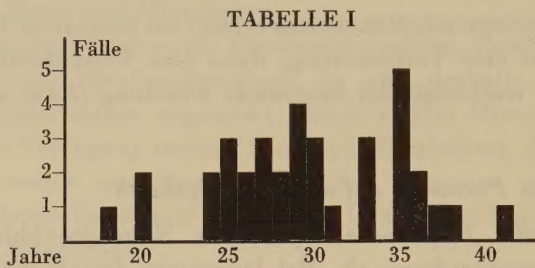
Um die Wirksamkeit der Blutdrucksenker exakt beurteilen zu können, haben wir in der Regel das Medikament zuerst getestet: Nach intravenöser Applikation einer Versuchsmenge wurde eine Dauertherapie nur dann angeschlossen, wenn dieser Test von einer

Blutdrucksenkung begleitet war. War das Mittel wirkungslos, wurde mit einem anderen Medikament ein neuer Test gemacht.

Getestet haben wir ferner auch dann, wenn nach längerer Dauertherapie geprüft werden sollte, ob das verabreichte Medikament überhaupt noch wirksam sei.

Auf diese Weise wurden 36 Patientinnen untersucht, die von 1953 bis 1955 wegen Schwangerschaftstoxikosen in die Universitäts-Frauenklinik Basel eingewiesen worden waren. Die folgenden Tabellen geben über die Struktur dieser Fälle Aufschluß:

1. Altersverteilung



2. Parität

TABELLE II

I-parae:	22
II-parae:	9
III-parae:	3
IV-parae:	1
V-parae:	1
Total	<u>36 Fälle</u>

3. Art der hypertonischen Schwangerschaftstoxikosen

TABELLE III

	ante partum	post partum	total
Nephropathien	12	2	14
Präeklampsien	10	4	14
Eklampsien	5	0	5
Propf-Nephropathien	3	0	3
Total	<u>30</u>	<u>6</u>	<u>36</u>

Die Fälle von Schwangerschaftstoxikosen ante partum überwiegen also bei weitem diejenigen post partum. Stets ist eine Erkrankung ante partum in jeder Hinsicht schwerer zu bewerten als wenn sie erst post partum auftritt.

4. *Teste*

Wir verstehen darunter die einmalige intravenöse Applikation des Medikamentes mit anschließender Kontrolle der Wirkung auf Blutdruck, Puls und Nierenfunktion. Auch subjektive Nebenerscheinungen wurden dabei berücksichtigt. An den 36 Patientinnen wurden insgesamt 64 Tests gemacht. Diese verteilen sich wie folgt:

TABELLE IV

	Menge	Fälle
Pendiomid	50 -100 mg i. v.	8
Nepresol	12,5- 25 mg i. v.	25
Serpasil	1-2-5 mg i. v.	21
Puroverin	0,1 mg i. v.	2
Puroverin 1,0 mg in 500 ccm Glukose, Infusion i. v.		2
Kombinationen:		
Pendiomid + Nepresol		4
Serpasil + Nepresol		2
Total Tests		64

5. *Dauertherapie*

TABELLE V

Pendiomid:	Tropfen	1
	Ampullen	1
Nepresol:	Tabletten	7
	Ampullen i. m.	2
Serpasil:	Tabletten	15
	Ampullen i. m.	2
Puroverin:	Tabletten	3
	Ampullen i. m.	3
Kombinationen:		
Pendiomid	Tropfen +	
Nepresol	Tabletten	3
Total Dauertherapie		35 Fälle

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf die Wirkung einmaliger (Teste) sowie wiederholter (Dauertherapie) Applikation blutdrucksenkender Medikamente auf:

- a) Diurese: ausgeschiedener Urin innert 24 Stunden
- b) Flüssigkeitsbilanz: Differenz zwischen täglich ausgeschiedener und aufgenommener Flüssigkeitsmenge
- d) Proteinurie: nach Esbach
- c) Elektrolytausscheidung: Natriumionen (wenige Fälle)

a) Diurese

Wir haben jeweils die durchschnittliche tägliche Urinmenge der drei dem Testtag vorangehenden Tage mit der Urinmenge des Testtages verglichen. Die Tests wurden alle im Laufe des Vormittags gemacht, so daß wir annehmen dürfen, das Mittel sei noch innert desselben Tages restlos ausgeschieden worden. Beim Vergleichen der Urinmengen haben wir uns folgende schematische Gruppeneinteilung erlaubt:

TABELLE VI

Änderung der Diurese/24 Std.	Gruppenbezeichnung
Zunahme: über 1000 ccm	+ 2
Zunahme: um 501–1000 ccm	+ 1
Zunahme: um 251– 500 ccm	+ 0,5
Zu- oder Abnahme bis 250 ccm	0
Abnahme: um 251– 500 ccm	– 0,5
Abnahme: um 501–1000 ccm	– 1
Abnahme: über 1000 ccm	– 2

Analog wurde in den Fällen von Dauertherapie verfahren.

b) Flüssigkeitsbilanz

Als Flüssigkeits- oder Wasserbilanz bezeichnen wir die Differenz zwischen der ausgeschiedenen Flüssigkeitsmenge (Urin, Milch, Erbrochenes) und der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge (Getränke, Infusionen), bezogen auf 24 Stunden. Eine positive Bilanz ist also für die Patientin erwünscht, scheidet sie doch dabei mehr Wasser aus, als sie in der gleichen Zeit aufnimmt. Bei der Beurteilung dieser Bilanz hielten wir uns an ein analoges Schema wie bei der Diurese:

TABELLE VII

Gruppenbezeichnung	
Verbesserung der Bilanz um:	
über 1000 ccm	+ 2
501-1000 ccm	+ 1
251- 500 ccm	+ 0,5
Verbesserung bzw. Verschlechterung um	
0- 250 ccm	0
Verschlechterung der Bilanz um:	
251- 500 ccm	+ 0,5
501-1000 ccm	- 1
über 1000 ccm	- 2

c) Proteinurie

Der Eiweißgehalt des während 24 Stunden gesammelten Urins wurde täglich nach der Methode von Esbach gemessen. Die Veränderungen des Eiweißgehaltes sind in absoluten Promillewerten angegeben.

d) Natriumausscheidung

Der Natriumgehalt des Urins wurde flammenphotometrisch ermittelt. Alle Fälle, bei denen diese Messungen gemacht wurden, standen schon seit mindestens 10 Tagen unter natriumarmer Diät. Bei diesen Untersuchungen ging es uns weniger darum, die absolute Höhe, als vielmehr Veränderungen in der Natriumausscheidung festzustellen.

Dabei nahmen wir wiederum ein Schema zu Hilfe:

TABELLE VIII

Gruppenbezeichnung	
Zunahme des Natriums im Urin um:	
über 40 mg% bzw. 4 g/die	+ 2
21-40 mg% bzw. 2-4 g/die	+ 1
Zu- bzw. Abnahme um	
0-20 mg% bzw. 0-2 g/die	0
Abnahme des Natriums im Urin um:	
21-40 mg% bzw. 2-4 g/die	- 1
über 40 mg% bzw. 4 g/die	- 2

6. Pendiomid

Wir haben Pendiomid achtmal getestet und zweimal zur Dauertherapie verwendet. Bei den Testen konnten wir keine wesentliche Veränderung der Flüssigkeitsbilanz noch der ausgeschiedenen Urinmenge feststellen. Die Eiweißausscheidung war in sechs Fällen unverändert, in einem Falle um 2,5‰ erniedrigt, in einem anderen dagegen um 18‰ erhöht. Bei den beiden Fällen von Dauertherapie (200 Tropfen pro die während 50 Tagen bzw. 2 Ampullen pro die i. m. während 25 Tagen) wurde indessen die Wasserbilanz merklich verschlechtert. Auch die Urinausscheidung verminderte sich in einem Falle durchschnittlich um 600 ccm pro die, während die Eiweißausscheidung unverändert blieb (vgl. Tab. 9).

Das Resultat dieser Untersuchungen ist uneinheitlich. Immerhin läßt sich sagen, daß Pendiomid auf Flüssigkeitsbilanz und Eiweißausscheidung keinen oder eventuell einen leicht ungünstigen Einfluß ausübt (Fall 1).

7. Nepresol

Nepresol haben wir in 25 Testen und 9 Fällen von Dauertherapie gegeben.

a) *Teste.* Nepresol wurde jeweils langsam intravenös gegeben, meist 12,5 mg, in gewissen Fällen unter Zusatz von 12,5 mg Pyribenzamin zur Verringerung der Nebenwirkungen (*Kummer* und Mitarbeiter). Die Resultate sind in Tabelle IX zusammengefaßt. Wasserbilanz und Urinausscheidung zeigen sehr unterschiedliche Resultate, doch halten sich Verbesserungen und Verschlechterungen die Waage.

Wenig verändert blieb mit einigen Ausnahmen die Eiweißausscheidung. Wir konstatierten eine Abnahme der Proteinurie um durchschnittlich 0,5‰. Kontrolle des Natriums im Urin ergab keine Änderung in 4 Fällen und eine Verminderung der Natriumausscheidung, also eine Verschlechterung in einem Falle.

b) *Dauertherapie.* Günstigere Resultate liefern die 9 Fälle von Dauertherapie, wo während 5–36 Tagen 1–8 Tabletten bzw. $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$ Ampullen i. m. gegeben wurden. Die Verbesserung der Wasserbilanz und der Urinausscheidung sind offensichtlich. Oft hatten wir den Eindruck, daß mit abnehmender Wirkung auf den Blutdruck auch die Wasserausscheidung wieder schlechter wurde. Die Eiweißausscheidung blieb hingegen nur unwesentlich oder überhaupt nicht verändert (Fall 2, 3, 9).

8. *Serpasil*

In 21 Fällen haben wir Serpasil getestet, in 17 Fällen zur Dauertherapie verwendet.

a) *Teste*. Meist wurde eine einmalige Dosis von 2 mg (in 3 Fällen 1 mg, in einem Fall 5 mg) intravenös gespritzt. Für die genauen Resultate verweisen wir auf Tabelle IX. Deutlich tritt die Tendenz zur verbesserten Urinausscheidung, besonders aber der Proteinurie zutage. Der durchschnittliche Rückgang der Proteinurie betrug 1,6 ‰. Die Natriumausscheidung, die in drei Fällen untersucht wurde, ergab ein uneinheitliches Bild und läßt keine Schlüsse zu.

b) *Dauertherapie*. Die Resultate, die wir bei der Durchführung der Tests gewonnen haben, sind auch bei länger andauernder Therapie (3–15 Tage) die gleich günstigen, ja es treten die oben erwähnten Veränderungen noch deutlicher hervor. Die Natriumausscheidung wurde in vier Fällen untersucht und ergab keine Änderung in zwei und eine Erhöhung um über 40 mg % bzw. 4 g/die in den anderen beiden Fällen, was einer starken Verbesserung gleichkommt (Fall 4, 5, 6, 9).

9. *Puroverin*

Wir haben Puroverin in vier Fällen getestet und in weiteren vier Fällen zur Dauertherapie verwendet.

a) *Teste*. Von den vier Testen wählten wir zweimal die Infusion (1,0 mg in 500 ccm Glukose nach Kaeser), in den beiden anderen Fällen die intravenöse langsame Injektion von 0,1 mg Puroverin. Die Wasserbilanz war in drei Fällen unverändert, in einem Falle leicht verbessert. Die Urinausscheidung war in drei Fällen deutlich verbessert, in einem Falle dagegen herabgesetzt. Die Proteinurie erfuhr in drei Fällen keine Veränderung, im vierten aber ging sie um 7 ‰ zurück.

b) *Dauertherapie*. In unseren vier Fällen belief sie sich auf 3 bzw. 14 Tage. Es wurden Dosen von 5–10 Tabletten à 0,25 mg bzw. 3–12 Ampullen à 0,1 mg i. m. täglich gegeben.

Wasserbilanz und Urinausscheidung blieben teils unverändert, teils haben sie sich leicht gebessert. Die Proteinurie ist in zwei Fällen zurückgegangen, in den beiden anderen hat sie sich erhöht. Die Natriumausscheidung hat sich in keinem der drei untersuchten Fälle wesentlich verändert. Puroverin übt also keinen nennenswerten Ein-

Zusammenfassung aller Ergebnisse,

	An- zahl Fälle	Teste															Δ Alb. ‰			
		Wasserbilanz					Urinausscheidung					Natrium- ausscheidung								
		+	+	+	—	—	+	+	+	—	—	+	+	—	—					
		2	1	0,5	0	0,5	1	2	2	1	0,5	0	0,5	1	2	2	1	0	1	2
1. Pendiomid	8			2	4	1	1			1	5	2								+2
2. Nepresol	25	1	2	4	7	5	4	2		2	1	9	7	4	2		4	1		—0,5
3. Serpasil	21	1	6	4	6	3		1	1	2	2	12	3	1			1	1	1	—1,6
4. Puroverin	4			1	3					1	2			1			1			—1,7
5. Serpasil-Nepresol	2				2					1				1						—2
6. Pendiomid-Nepresol	4	1		1	2				1		1	1	1				1			+1,2

Wirkung der blutdrucksenkenden Medikamente auf Wasserbilanz, Urinausscheidung, Natriumausscheidung und Proteinurie. Einteilung der Ergebnisse in Gruppen:

Günstige Resultate:	Gruppe +2
Indifferente Resultate:	Gruppe 0 Näheres siehe Tab. VI–VIII
Ungünstige Resultate:	Gruppe —2

fluß auf die Wasserausscheidung, Flüssigkeitsbilanz, Proteinurie oder Natriumausscheidung aus (Fall 6, 7, 8).

10. Kombinationen blutdrucksenkender Mittel

Hauser erwähnte einige Fälle, bei denen Kombinationen zweier blutdrucksenkender Mittel erfolgreich waren, wo vorher dieselben Medikamente, einzeln verabreicht, versagt hatten. In vier Fällen haben wir so die Kombination von Nepresol (12,5 mg i. v.) und Pendiomid (50–100 g i. v.) getestet. Dabei stellten wir keine oder nur geringfügige Verbesserungen der Wasserbilanz und der Urinausscheidung fest, während sich die Proteinurie in drei von den vier Fällen verschlechterte, im Mittel um +1,2 ‰. Ähnliche Resultate lieferten die drei Fälle von Dauertherapie, wo während drei bis fünfzehn Tagen 6 Tabletten Nepresol zusammen mit 50–120 Tropfen Pendiomid täglich gegeben wurden. Auch hier sind Wasserbilanz und Urinausscheidung unverändert oder etwas verbessert im Gegensatz zur Proteinurie, die teils unverändert, teils erhöht war.

getrennt nach Testen und Dauertherapie.

Anzahl Fälle	Dauertherapie															Δ Alb. ‰
	Wasserbilanz					Urinausscheidung					Natriumausscheidung					
	+	+	—		—	+	+	—		—	+	+	—		—	
	2	1	0	1	2	2	1	0	1	2	2	1	0	1	2	
2				2			1	1								0
9	2	3	4			1	5	3								—0,3
17	2	4	10	1		1	4	10	2		2		2			+0,2
4		2	2				1	3					3			0
3		1	2				2	1							1	—0,3

Die Veränderungen der Proteinurie sind in absoluten Werten angegeben.
Man beachte die günstige Wirkung von Nepresol, Puroverin und insbesondere Serpasil auf Wasserbilanz, Urinausscheidung und Proteinurie. In ungünstigem Sinne wirkt Pendiomid auf die Eiweißausscheidung.

Schließlich haben wir in zwei Testfällen Serpasil mit Nepresol kombiniert (1–2 mg Serpasil + 12,5 mg Nepresol i. v.) Dabei wirkte sich ein Test günstig auf Urinausscheidung und Proteinurie aus, während beim zweiten die Urinausscheidung verschlechtert wurde. Die andern Werte blieben unverändert (Fall 10).

11. Kasuistik

Es sollen hier 10 Fälle, die besonders aufschlußreich erscheinen, herausgegriffen werden.

Fall 1

Bi., 24jährig, I-para, KG. 1667/53 Geb.
Anamnese: Januar 1952: Angina mit Herzkomplicationen; Juni 1952: Abort Mens IV mit Nephropathiezeichen.
Eintrittsbefund: 19. 6. 53 BD. 230/160 mm Hg. Proteinurie 1‰, keine Ödeme. Augenfundus: einzelne degenerative Herde der Netzhaut. 25. Schwangerschaftswoche.
Diagnose: Pfropf-Nephropathie.

Verlauf: Unter konservativer Therapie leichte Besserung der Symptome mit Ausnahme des Blutdruckes. 30. 6. 53 Pendiomid-Test A: 50 mg i. v.

Keine Blutdrucksenkung, Wasserbilanz und Urinausscheidung durch Pendiomid am Testtag verschlechtert. Proteinurie etwas erhöht.

Unter Pendiomid ist die Nierenfunktion eher verschlechtert.

Legende für alle nachstehenden Übersichtsdiagramme

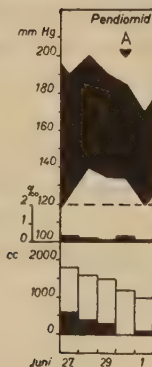
- Oben: Verabreichte Medikamente
A, B, C, . . . : Zeitpunkt der ausgeführten Tests.
I: Blutdruckamplitudenkurve in mm Hg.
II: Proteinurie in Promillen nach Esbach.
III: schwarz: Flüssigkeitsbilanz pro 24 Stunden (ausgeschiedene minus aufgenommene Flüssigkeit).
weiß: Urinmenge pro 24 Stunden.
IV: Natriumkonzentration im Urin:
— in mg %
- - - - - in g/24 Stunden.
Unten: Datum und Schwangerschaftswoche (SW).

Bi. 24j., I. p.
Pfropf-
Nephropathie

I.

II.

III.



Fall. 1. Pendiomid-Test. Keine Blutdrucksenkung, Wasserbilanz und Urinausscheidung am Testtag verschlechtert, Proteinurie etwas erhöht. Unter Pendiomid Verschlechterung der Nierenfunktion.

Fall 2

Lü., 25jährig, I-para, KG. 748/54 Geb.

Anamnese: o. B.

Eintrittsbefund: 12. 3. 54 BD. 155/105 mm Hg., Alb. 0,1⁰/₀₀, Urinsediment: granulierte und hyaline Zylinder. Ödeme an Füßen, Händen und im Gesicht. Augenhintergrund normal. 24. Schwangerschaftswoche.

Diagnose: Nephropathie.

Verlauf: Trotz Bettruhe, strenger Diät und Barbituraten deutliches Ansteigen der nephropathischen Symptome bis Alb. 2⁰/₀₀, BD. 160/110 mm Hg.

A: erfolgreicher Test auf Serpasil.

B: nach 5 Tagen Serpasitabletten erneuter Test auf Serpasil, diesmal ohne Erfolg. Die Patientin ist also innert 5 Tagen auf Serpasil resistent geworden.

C: Nepresoltest mit Erfolg. Anschließend Nepresoltabletten 5 Tage lang.

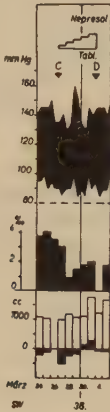
D: nach 5 Tagen: Nepresoltest ohne Erfolg. Die Patientin ist auch auf Nepresol resistent geworden.

Lü. 25j., I. p.
Nephropathie

I.

II.

III.



Fall 2. Nephropathie in graviditate. Nepresol verbessert Urinausscheidung und Wasserbilanz. Rückgang der Proteinurie.

Die anfangs negative Wasserbilanz und die relativ spärliche Urinausscheidung erfahren im Laufe der Nepresoltherapie eine merkliche Verbesserung. Bemerkenswert ist auch der Rückgang der Proteinurie von 4 ‰ auf Werte unter 2 ‰, die später allerdings wieder leicht überschritten werden.

Blutdruck und Albuminurie werden resistent, dagegen ändert sich die Flüssigkeitsbilanz, die bleibend verbessert ist.

Fall 3

Cha., 36jährig, I-para, KG. 1977/55 Geb.

Anamnese: 1946 Pleuritis exsudativa mit dreimonatiger Kur. Seit der Gravidität Emesis und häufig Kopfschmerzen.

Eintrittsstatus: 23. 7. 55 BD. 160/100 mm Hg. Proteinurie + + +. Ödeme + + +. Augenfundus: spastische Verengerungen der Fundusarterien, Kopfschmerzen.

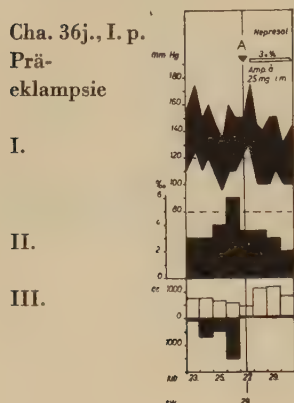
Diagnose: Präeklampsie.

Verlauf: Bettruhe, Diät und Sedativa führen nicht zum gewünschten Erfolg. Am 17. 7. Nepresoltest (A) mit gutem Resultat auf den Blutdruck. Anschließend Dauertherapie mit $3 \times \frac{1}{4}$ Ampulle i. m. pro die. Infolge unangenehmer Nebenwirkungen ließ sich die Dosis nicht erhöhen.

Die vor dem Testtag sehr ungünstige Wasserbilanz erfährt durch Nepresol eine starke Verbesserung, die in den ersten Tagen der anschließenden Dauertherapie anhält. Parallel laufen die Veränderungen

in der Urinausscheidung. Eiweiß im Urin zeigt ebenfalls deutlichen Rückgang.

Unter Nepresol eindeutige Verbesserung der Nierenfunktion, besonders der Wasserbilanz.



Fall 3. Präeklampsie in graviditate. Unter Nepresol eindeutige Verbesserung der Urinausscheidung, der Wasserbilanz und der Proteinurie.

Fall 4

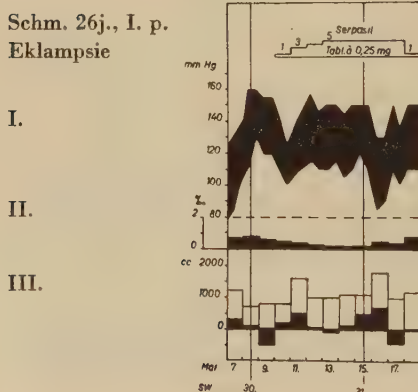
Schm., 26jährig, I-para, KG. 1044/55 Geb.

Anamnese: o. B.

Befund: 30. SW., BD. 150/110 mm Hg., Alb. 0,5⁰/₀₀, Sediment: granulierte Zylinder. Keine Ödeme. Augenfundus: beginnende Retinopathia anginospastica albuminurica gravidarum. Kopfschmerzen. Erbrechen. Drei eklamptische Anfälle.

Diagnose: Eklampsie.

Verlauf: Spitalaufenthalt seit 26. SW. Nach primärer weitgehender Normalisierung der Zustände durch Bettruhe, Diät, Stroganoff, Procain-Infusionen plötzlicher



Fall 4. Eklampsie in 30. SW. Serpasil übt hauptsächlich zu Beginn der Behandlung einen günstigen Einfluß auf Urinausscheidung und Proteinurie aus. Die Wasserbilanz bleibt kaum verändert.

BD-Anstieg, zunehmende Albuminurie. Nach vorerst erfolglosem Test (A) mit Serpasil wurde acht Tage später in der 31. SW. das gleiche Medikament mit Erfolg verwendet (B). Anschließend Dauertherapie während neun Tagen.

Bei ungefähr gleichbleibender Wasserbilanz leichtes Ansteigen der Urinausscheidung und leichter Rückgang der Proteinurie durch Serpasil. Es fand hauptsächlich am Anfang der Behandlung eine Verbesserung der Nierenfunktion statt.

Eklamptische Anfälle sind keine mehr aufgetreten.

Fall 5

Rec., 25jährig, I-para, KG. 1191/54 Geb.

Anamnese: Tonsillektomie, Appendektomie.

Eintrittsbefund: 28. SW., BD. 170/110 mm Hg., Alb. 20⁰/₁₀₀. Urinsediment: hyaline Zylinder, starke Ödeme. Augenfundus: Kaliberschwankungen, Papille nasal unscharf begrenzt. Augenflimmern, Kopfschmerzen.

Diagnose: Präeklampsie.

Verlauf: Erfolgreicher Test mit Nepresol (A). Gleich daran anschließend wird Serpasil mit gutem Resultat getestet.

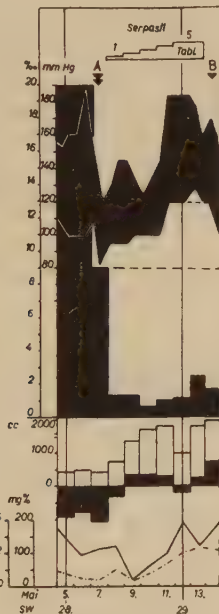
Rec. 25j., I. p.
Prä-
eklampsie

I.

II.

III.

IV.



Fall 5. Präeklampsie 28. SW. Massive Verbesserung von Wasserbilanz, Urinausscheidung, Proteinurie und Natriumausscheidung durch Serpasil

Der Blutdruck sinkt auf normale Werte, die Proteinurie geht massiv zurück, Wasserbilanz sowie Urinausscheidung erfahren eine

starke Verbesserung. Parallel damit geht die Natriumausscheidung im Urin. Diese guten Resultate dauern während der anschließenden Dauertherapie von 5 Tagen unvermindert an. Indessen zeigt der Test B (5 mg Serpasil) keine Reaktion des Blutdruckes mehr, worauf das Mittel abgesetzt wird.

Unter Serpasil massive Verbesserung der Nierenfunktion.

Fall 6

Sl., 30jährig, I-para, KG. 2230/55 Geb.

Anamnese: o. B.

Eintrittsbefund: BD. 150/110 mm Hg., Urin: Alb. 0,8⁰/₀₀, Sediment o. B., Ödeme ++++. Augenfundus o. B., Kopfschmerzen. 38. SW.

Diagnose: Nephropathie.

Verlauf: Gleich nach Spitaleintritt Geburt in der 38. SW. Kind: 48 1/2/2350, reif. Im Wochenbett hartnäckiges Fortbestehen der nephropathischen Symptome.

Serpasiltest A: ohne Erfolg.

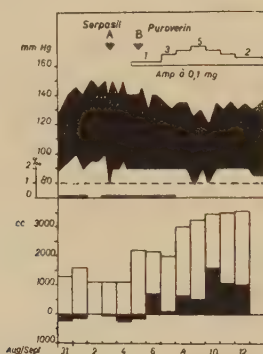
Puroverintest B: mit gutem Erfolg. Anschließend Dauertherapie.

Sl. 30j., I. p.
Nephropathie

I.

II.

III.



Fall 6. Nephropathie post partum. Unter Puroverin Normalisierung des Blutdruckes, starke Verbesserung von Wasserbilanz und Urinausscheidung, Verschwinden der Restalbuminurie.

Unter Puroverin Normalisierung des Blutdruckes, starkes Ansteigen der Wasserbilanz und der Urinausscheidung, Verschwinden der Restalbuminurie.

Nach Puroverin eindeutige Verbesserung der Nierenfunktion und des Blutdruckes.

Fall 7

Ma., 25jährig, III-para, KG. 1859/55 Geb.

Anamnese: Angina, Ikterus im Kindesalter, zwei normale Geburten. Dritte Gravidität ebenfalls o. B. Spontangeburt in 38. SW. Kind: 49/2720, reif. Im Wochenbett Erhöhung des Blutdruckes auf 160/120 mm Hg.

Diagnose: Nephropathie post partum.

Verlauf: A: Puroverintest (Infusion 1,0 mg in 500 cc Glukose nach *Kaeser*) mit gutem Erfolg. Anschließend 3 Tage lang 2–3 Amp. i. m.

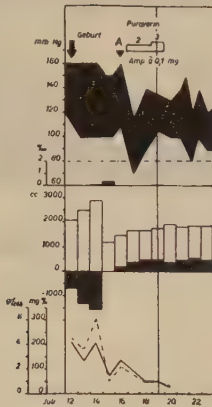
Ma. 25j., III. p.
Nephropathie

I.

II.

III.

IV.



Fall 7. Nephropathie post partum. Auf Puroverin deutliche Verbesserung der Wasserbilanz, der Proteinurie und des Blutdruckes.

Durch Puroverin schöne Senkung des Blutdruckes annähernd auf Normalwerte. Durchwegs positive Wasserbilanz und gute Ausscheidung. Rückgang des Natriumgehaltes des Urins im Gegensatz zu den Tagen unmittelbar nach der Geburt.

Fall 8

Chr., 30jährig, IV-para, KG. 181/55 Geb.

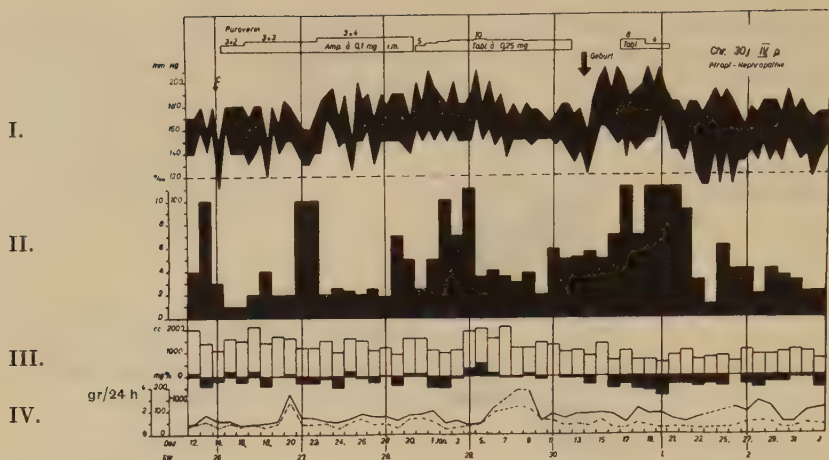
Anamnese: 1938 Nephritis haemorrhagica. 1951 Partus immaturus mens VI, Nephropathie, BD. 200/130 mm Hg., Urin: 4⁰/₀₀ Alb., Augenhintergrund: Papillen-, Makula- und Netzhautödem. April 1952: Spontanabort mens III, ohne klin. Daten.

Dritte Schwangerschaft 1953 mit Partus immaturus maceratus 29 cm/430 g. Versuch, mit Pendiomid und Nepresol den Blutdruck zu senken. 1954 vierte Gravidität. Ab 20. Woche wieder Blutdruckerhöhung, Albuminurie.

Diagnose: Pfort-Nephropathie.

Eintrittsbefund: 20. SW., BD. 160/110 mm Hg., Urin: Alb. 12⁰/₀₀, granulierte Zylinder, Ödeme + + +, Augenfundus: Sklerosierung der Arteriolen; Emesis. Leber- und Harnstoffproben normal.

Verlauf: Bettruhe, Diät, Sedativa, Serpasiltest (A) ohne Erfolg, ebenso Largactil-Tabletten. Ab 29. Woche keine HT mehr hörbar. Test B: 4 × 0,1 mg Puroverin in Abständen von 2 Stunden ohne Erfolg in der 22. SW. In der 26. SW. Test C: Puroverin-Infusion mit gutem Resultat. Anschließend massive Puroverin-Dosen (bis 3 × 4 Amp. täglich i. m., später bis 10 Tabletten à 0,25 mg täglich während 25 Tagen). BD. trotzdem leicht ansteigend. In der 31. SW. Geburt eines mazerierten Föten von 33/590. Im Wochenbett Ansteigen des Blutdruckes, nach 4 Tagen Puroverin-Tabletten wiederum Rückgang.



Fall 8. Propf-Nephropathie in graviditate. 26.–30. SW. In 30. SW. Totgeburt. Urinausscheidung und Wasserbilanz während der ganzen Zeit der Puroverinmedikation ausgeglichen. Eiweißausscheidung zuerst vermindert, dann wieder ansteigend.

Urinausscheidung und Wasserbilanz sind während der ganzen Zeit der Puroverin-Medikation ausgeglichen. Die Eiweißausscheidung ist zuerst vermindert, steigt jedoch später wieder an. Natriumkonzentration des Urins bleibt ziemlich konstant. Das ganze nephropathische Geschehen nimmt einen zyklischen Verlauf. Ein Zusammenhang mit der Therapie ist fraglich. Puroverin hat in diesem Falle, wo bereits Pendiomid, Nepresol, Serpasil, Largactil, abgesehen von allen möglichen Sedativa, erfolglos verwendet wurden, keinen wesentlichen Einfluß auf Blutdruck und Nierenfunktion.

Fall 9

Schn., 27jährig, I-para, KG. 1059/55 Geb.

Anamnese: Kinderkrankheiten, Appendicitis.

Eintrittsbefund: 37. SW., BD. 145/80 mm Hg., Urin o. B., Alb. Spur, Ödeme +.

Diagnose: leichte Nephropathie.

Verlauf: Bald nach Eintritt Spontangeburt in 37. SW. Kind 48 1/2/3100, reif. Im Wochenbett kein Rückgang des Blutdruckes auf normale Werte. Serpasil während fünf Tagen ohne großen Erfolg. Nach positiv ausfallendem Nepresoltest 1/2–1 Tablette Nepresol pro die. Darauf leichte Blutdrucksenkung und Verbesserung der Wasserbilanz. Mit der Therapie wird auch nach Spitalausritt weitergefahren. Nach 22-tägiger Nepresolmedikation Test B: Ansteigen des systolischen Blutdruckes auf Nepresol bei schwachem Sinken des diastolischen Druckes.

Weder Serpasil noch Nepresol üben auf Wasserbilanz und Urin-

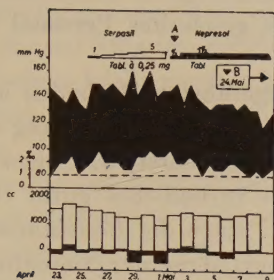
ausscheidung einen nennenswerten Einfluß aus. Serpasil bleibt ohne Wirkung auf Nierenfunktion und Blutdruck, Nepresol dagegen hat einen guten Einfluß auf Blutdruck und Wasserbilanz.

Schn. 27j., I. p.
Nephropathie

I.

II.

III.



Fall 9. Nephropathie post partum. Serpasil ohne Wirkung auf Nierenfunktion und Blutdruck. Dagegen hat Nepresol einen guten Einfluß auf Blutdruck und Wasserbilanz.

Fall 10

Re., 24jährig, I-para, KG. 783/54 Geb.

Anamnese: In letzter Zeit viel Erbrechen, seit 2 Tagen Kopfweg, Augenflimmern. Einweisung nach 3 eklamptischen Anfällen. 32. SW.

Diagnose: Eklampsie.

Verlauf: Konservative Therapie (Bettruhe, Diät, Stroganoff). HT. nicht hörbar.

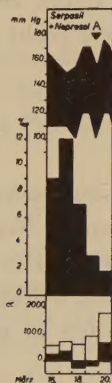
Test A: Serpasil 1 mg + Nepresol 12,5 mg kombiniert. Gute Wirkung auf den Blutdruck. Eine Woche später Geburt eines toten Kindes: 48/1870, mazeriert III. Grad.

Re. 24j., I. p.
Eklampsie

I.

II.

III.



Fall 10. Eklampsie 32. SW. HT. nicht mehr hörbar. Kombinierte Verabreichung von Serpasil und Nepresol bewirkt Verbesserung der Urinausscheidung, der Wasserbilanz und der Proteinurie.

Am Testtag deutliche Besserung der Wasserbilanz und der Urinausscheidung. Starke Verminderung der Proteinurie.

Einmalige Verabreichung von Serpasil und Nepresol kombiniert bewirkt eindeutige Verbesserung der Nierenfunktion.

12. Besprechung

Wir haben versucht, durch die Kombination einfacher klinischer Methoden ein Bild über die Nierenfunktion zu erhalten. Der *Vorteil* dieses Vorgehens liegt darin, daß es möglich ist, an einer Klinik diese Untersuchungen ohne besonders geschultes Personal über eine beliebig lange Zeit fortzuführen.

Als weitaus wichtigste der angeführten Methoden betrachten wir die genaue *Flüssigkeitsbilanz*, deren Verschlechterung ein feines und frühes Alarmsymptom für die Mutter darstellt. Umgekehrt bedeutet eine gute Bilanz durchwegs ein verlässliches gutes Omen für den weiteren Verlauf der Krankheit. Auch die *Proteinurie* erachten wir als wichtigen Baustein in der Beurteilung der Nierenfunktion.

Am unergiebigsten fielen die Untersuchungen des *Natriumgehaltes* im Urin aus. Die Werte schwankten in großen Bereichen. Zudem ist es sogar für eine große Klinik sehr schwierig, eine wirklich natriumfreie Diät zuzubereiten, was die erhaltenen Resultate ohnehin in ihrem Wert herabmindert.

Als *Nachteil* unserer Untersuchungen fallen vor allem die durchwegs großen Fehlergrenzen ins Gewicht. Auch vermag die notwendig gewordene schematische Gruppeneinteilung nicht in allen Teilen zu befriedigen.

Wir glauben indessen trotzdem, daß uns Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanz, Proteinurie, Natriumgehalt des Urins, zusammen mit dem Urinsediment und dem Augenhintergrund ein recht zuverlässiges Bild über die Nierenfunktion geben können.

Zusammenfassung

An 36 Patientinnen mit hypertonen Schwangerschaftstoxikosen wurde die Wirkung der Blutdrucksenker *Pendiomid*, *Nepresol*, *Serpasil* und *Puroverin* auf die Nierenfunktion geprüft. Die 36 Fälle bestehen aus 14 Nephropathien, 14 Präeklampsien, 5 Eklampsien und 3 Pfropf-Nephropathien. 30 Patientinnen wurden in graviditate, 6 post partum behandelt.

Die Wirkung der genannten Medikamente auf die Nierenfunktion wurde mittels Methoden untersucht, die sich in jeder Klinik anwenden lassen:

1. Diurese: Menge des ausgeschiedenen Urins während 24 Stunden.
2. Flüssigkeitsbilanz: Differenz zwischen täglich ausgeschiedener und aufgenommener Flüssigkeitsmenge.

3. Proteinurie: nach Esbach, gemessen an dem während 24 Stunden gesammelten Urin.

4. Natriumgehalt des Urins (wenige Fälle).

Über die Ergebnisse bei einmaliger Medikation (Test) und bei Dauertherapie wird getrennt berichtet.

Pendiomid übt auf Flüssigkeitsbilanz und Eiweißausscheidung keinen, eventuell einen leicht ungünstigen Einfluß aus.

Nepresol führt, besonders bei längerer Medikation, zu einer Verbesserung der Urinausscheidung und der Wasserbilanz. Dagegen bleibt die Eiweißausscheidung kaum verändert.

Serpasil bewirkt eine klare Verbesserung der Urinausscheidung wie auch der Flüssigkeitsbilanz. Die Proteinurie geht eindeutig zurück. Die Natriumausscheidung im Urin ist erhöht oder zumindest gleichbleibend.

Puroverin hat teils keinen, teils guten Einfluß auf Wasserbilanz und Urinausscheidung. Auf Proteinurie und Natriumausscheidung ist die Wirksamkeit gering. Indessen liegen diesen Untersuchungen nur wenige Fälle zu Grunde.

Schließlich wird über Ergebnisse mit *Kombinationen* blutdrucksenkender Mittel berichtet. Die wenigen vorhandenen Fälle lassen aber keine Schlüsse zu.

An Hand von 10 charakteristischen Fällen wird die Wirkung der verschiedenen Medikamente auf die Nierenfunktion eingehend geschildert.

Nach unseren Erfahrungen erachten wir folgendes Vorgehen als zweckmäßig: Serpasil sollte zuerst versucht werden, in zweiter Linie Nepresol und Puroverin, eventuell in Kombination mit Serpasil.

Literaturverzeichnis

1. Assali: Amer. J. Obstet. Gynec. 60: 387 (1950). – Bein, Gross, Tripod, Meier: Schweiz. med. Wschr. 83: 336 (1953). – 3. Chesley, Cornell, Chesley und Glissen: J. clin. Invest. 19: 219 (1940). – 4. Chesley und Chesley: Amer. J. Physiol. 127: 731 (1939). – 5. Cossuta: Minerva Ginec 5 (1952). – 6. Currens, Myers, McGinty: J. clin. Invest. 31: 623 (1952). – 7. Dibbelt, Profitlich: Z. f. Gebh. und Frauenhk. 139/140 (1953/54). – 8. Dill, Isenhour, Cadden und Schaffer: Amer. J. Obstet. Gynec. 43: 42 (1944). – 9. Friedberg: Z. f. Gebh. und Frauenheilk. 12: 474 (1952). – 10. Friedberg, Schanz: Z. f. Gebh. und Frauenheilk. 140 (1954). – 11. Grelle: Habil.-Schrift, Rio de Janeiro, 1954. – 12. Hauser: Schweiz. med. Wschr. 84: 845 (1954). – 13. Hoobler, Corley: Univ. Michigan Med. Bull. 16: 362 (1950). – 14. Hübner, Schettler, Stein: Dtsch. med. Wschr. 1: 47 (1955). – 15. Hueber: Wien. klin. Wschr. 65: 248 (1953). – 16. Kaeser: Schweiz. med. Wschr. 84: 5 (1954). – 17. Lanz, Hochuli: Schweiz. med.

Wschr. 85: 17/18 (1955). – 18. *Lattanzani, Panichi*: Progr. med., Napoli 11: 3, 72 (1955). – 19. *Laudanska*: Gin. Polska 23 (1953). – 20. *Mackinnon*: Lancet 11 (1952). – 21. *Mayer, Plantureux*: Gynec. Obstét. 4: 577 (1952). – 22. *Meilman*: J. clin. Invest. 31: 649 (1952). – 23. *Meilman*: J. clin. Invest. 32: 80 (1953). – 24. *Moyer, Hughes, Huggins*: Amer. J. med. Sci. 227: 640 (1954). – 25. *Moyer*: Ann. Acad. Sci. 59: 82 (1954). – 26. *Reubi*: Helv. med. Acta, Suppl. 26: (1950). – 27. *Reubi, Müller, Stucki*: Helv. med. Acta 21: 4/5, 493 (1954). – 28. *Valenti*: Minerva ginec. 4: 15, 128 (1952). – 29. *Welsh, Wellen und Tylor*: J. clin. Invest. 21: 57 (1942).

Herrn Professor *Th. Koller* danke ich für die Erlaubnis, Krankengeschichten und Bibliothek der Universitäts-Frauenklinik Basel benützen zu dürfen.

Herrn Dr. *A. Hauser* bin ich für seine unermüdliche Mithilfe und seine wertvollen Ratschläge zu großem Dank verpflichtet.

In großzügiger Weise haben mich die Firmen CIBA AG. und Sandoz AG. unterstützt. Einerseits stellten sie mir die nötigen Versuchsmengen ihrer Präparate unentgeltlich zur Verfügung, andererseits wurden die graphischen Darstellungen wie auch die Natrium-Untersuchungen erst durch ihre finanzielle Unterstützung ermöglicht. Auch ihnen möchte ich dafür meinen herzlichen Dank aussprechen.